

**TRANSPLANTACIJSKA
IMUNOLOGIJA I
IMUNOSUPRESIJA**

**INSTITUT ZA JAVNO ZDRAVLJE
VOJVODINE**

Prof.dr Ivana Hrnjaković Cvjetković

TRANSPLANTACIJA

- **TRANSPLANTACIJA** JE PRESAĐIVANJE TKIVA ILI ORGANA SA SVOG PRIRODNOG MESTA NA DRUGO MESTO KAKO BI SE NADOKNADILO TKIVO ILI ORGAN KOJI NEDOSTAJU ILI ČIJA JE FUNKCIJA NEDOVOLJNA
- **TRANSPLANTAT ILI KALEM** JE TKIVO ILI ORGAN KOJI SE PRESAĐUJU PRI TRANSPLANTACIJI

VRSTE TRANSPLANTACIJE

- **AUTOTRANSPLANTACIJA** JE PRESADIVANJE TKIVA SA JEDNOG MESTA NA DRUGO MESTO ISTE JEDINKE GDE TO TKIVO NEDOSTAJE
- **IZOTRANSPLANTACIJA** PRENOŠENJE KALEMA IZMEĐU DVE SINGENE (GENETSKI IDENTIČNE) JEDINKE
- Kod auto i izotransplantacija NEMA ODBACIVANJA KALEMA

VRSTE TRANSPLANTACIJE

- **KSENOTRANSPLANTACIJA** JE PRESAĐIVANJE KALEMA SA JEDINKE JEDNE VRSTE NA JEDINKU DRUGE VRSTE
- **ALOTRANSPLANTACIJA** PRESAĐIVANJE IZMEĐU JEDINKI ISTE VRSTE.
ALOGENI TRANSPLANTAT sa ALOANTIGENIMA.

PRIMENA TRANSPLANTACIJE

- ZAMENA OBOLELIH ORGANA
- LEČENJE UROĐENIH
IMUNODEFICIJENCIJA
- LEČENJE U SLUČAJEVIMA KADA JE
OŠTEĆENA KOSTNA SRŽ ZBOG
TUMORA ILI INTENZIVNE TERAPIJE
TUMORA

POJMOVI

- **DAVALAC** ili **DONOR** OSOBA KOJA DAJE KALEM ili TRANSPLANTAT
- OSOBA U KOJU SE KALEM PRESAĐUJE ZOVE SE **PRIMALAC ILI RECIPIJENT**

TRANSPLANTACIJSKA REAKCIJA (TR)

- TR JE IMUNOLOŠKI ODGOVOR (UGLAVNOM CELULARNIM EFEKTORNIM MEHANIZMIMA) ORGANIZMA NA TUĐE TKIVNE ANTIGENE I DOVODI DO ODBACIVANJA TRANSPLANTATA.

DOKAZI DA JE ODBACIVANJE KALEMA IMUNOLOŠKI FENOMEN

- 1. TRANSPLANTACIJSKA REAKCIJA
POKAZUJE OSOBINU IMUNOLOŠKOG
PAMĆENJA (DRUGI TRANSPLANTAT
OD ISTOG DAVAOCA BIĆE ODBAČEN
BRŽE NEGO PRI PRVOJ
TRANSPLANTACIJI TKIVA TOG
DAVAOCA ISTOM PRIMAOCU)
POSTOJI PRIMARNA I SEKUNDARNA
IMUNOLOŠKA REAKCIJA

DOKAZI DA JE TR ISKLJUČIVO IMUNOLOŠKA REAKCIJA

- **2.TR JE GENERALIZOVANA** . AKO SE STRANI ANTIGENI OD ISTOG DAVAOCA UNESU DRUGI PUT NA DRUGO MESTO TR SE ODIGRAVA NESMETANO
- **3.OŠTEĆENJA IMUNOLOŠKOG SISTEMA** (NAROŠITO CELULARNOG)
SLABE TR

DOKAZI DA JE TR ISKLJUČIVO IMUNOLOŠKA REAKCIJA

- **4.TR JE SPECIFIČNA ZA DATI
ANTIGEN**

ŠTO SE POTVRĐUJE POJAVOM DA SE
SEKUNDARNI TIP REAKCIJE RAZVIJA
SAMO AKO U ORGANIZAM BUDE UNET
ISTI ANTIGEN HISTOKOMPATIBILNOSTI

TRANSPLANTACIONI ANTIGENI

MHC MOLEKULI

- **MHC MOLEKUL** (MOLEKUL GLAVNOG KOMPLEKSA TKIVNE PODUDARNOSTI) HETERODIMERNI MEMBRANSKI PROTEIN KOJI JE KODIRAN GENSKIM LOKUSOM GLAVNOG KOMPLEKSA TKIVNE PODUDARNOSTI (MHC) I KOJI PREZENTUJE PEPTIDE T LIMFOCITIMA

TRANSPLANTACIONI ANTIGENI

MHC MOLEKULI

- **MHC MOLEKULI KLASE I** PRISUTNI SU NA SVIM ĆELIJAMA SA JEDROM, VEZUJU PEPTIDE KOJI POTIČU OD PROTEINA PLAZME I PREPOZNAJU IH CD8 T LIMFOCITI
- **MHC MOLEKULI KLASE II** PRISUTNI SU UGLAVNOM NA PROFESIONALNIM ANTIGEN PREZENTUJUĆIM ĆELIJAMA, MAKROFAGIMA I B LIMFOCITIMA, VEZUJU PEPTIDE EKSTRACELULARNIH PROTEINA I PREPOZNAJU IH CD4 T ĆELIJE
- **HLA HUMANI LEUKOCITNI ANTIGENI** MHC MOLEKULI ISKAZANI NA POVRŠINI ĆELIJA LJUDI

MHC GENI

- **GLAVNE METE PRILIKOM** ODBACIVANJA ALOGENOG TRANSPLANTATA SU **ANTIGENI KODIRANI GENIMA GLAVNOG KOMPLEKSA TKIVNE PODUDARNOSTI (MHC)**
- SVAKI ČOVEK IMA ŠEST ALELA MHC KLASE I (PO JEDAN ALEL HLA-A,B i C OD SVAKOG RODITELJA) I NAJMANJE 6 ALELA MHC II KLASE (PO JEDAN ALEL HLA-DR,DQ I DP OD SVAKOG RODITELJA)
- MHC GENI SU NA 6. HROMOZOMU COVEKA

MHC GENI

- GENI MHC SU VRLO POLIMORFNI
- U UKUPNOJ POPULACIJI IMA 120 ALELA HLA-A GENA
- 250 ALELA HLA-B GENA
- SVI MHC MOLEKULI MOGU BITI METE ODBACIVANJA (HLA-C I HLA-DP SU OD MANJEG ZNAČAJA)

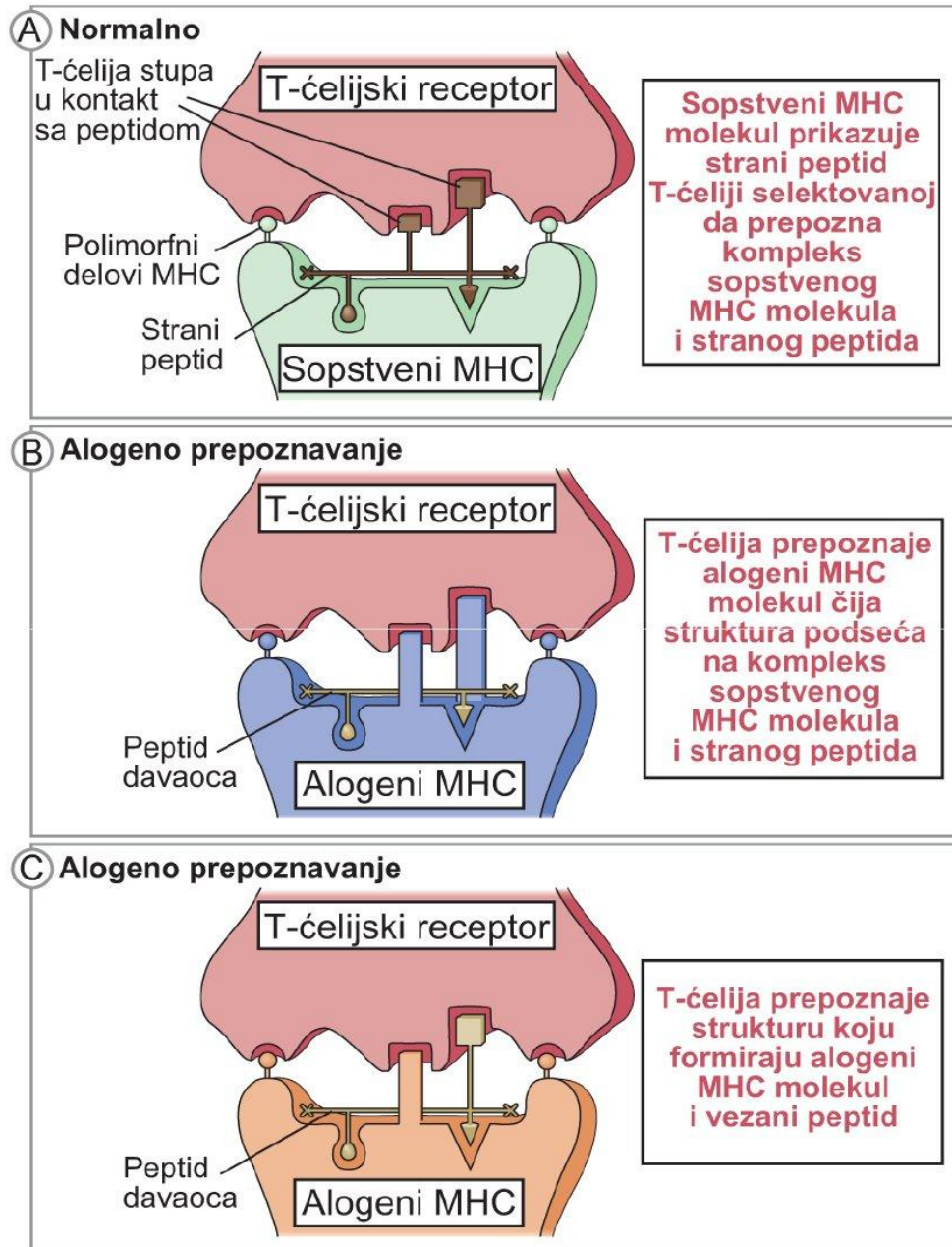
TRANSPLANTACIONI ANTIGENI

- KAO REZULTAT POZITIVNE SELEKCIJE U TIMUSU ZRELE T ĆELIJE VISOKIM AFINITETOM PREPOZNAJU SOPSTVENE MOLEKULE MCH KOJI PRIKAZUJU STRANE PEPTIDE.
ALOGENI MOLEKULI MHC KOJI SADRŽE PEPTIDE POREKLOM OD ALOGENIH ĆELIJA U STVARI MOGU DA IZGLEDAJU KAO SOPSTVENI MHC MOLEKULI KOJI VEZUJU STRANE PEPTIDE.

TRANSPLANTACIONI ANTIGENI

- MNOGI KLONOVI T ČELIJA MOGU UNAKRSNO DA REAGUJU SA ALOGENIM MHC MOLEKULOM AKO ON LIČI NA KOMPLEKS SOPSTVENOG MHC MOLEKULA I STRANOG PEPTIDA OVO JE GLAVNI RAZLOG ZBOG KOGA PREPOZNAVANJE ALOGENIH MHC MOLEKULA DOVODI DO VEOMA JAKE REAKCIJE T LIMFOCITA
- STOGA JE PREPOZNAVANJE ALOGENIH MHC MOLEKULA TRANSPLANTIRANOG TKIVA PRIMER UNAKRSNE IMUNOLOŠKE REAKCIJE,

PREPOZNAVANJE ALOGENIH MHC MOLEKULA MOŽE DA SE SHVATI KAO UNAKRSNA REAKCIJA



TRANSPLANTACIONI ANTIGENI

- ANTIGENI KOJI IZAZIVAJU ODBACIVANJE KALEMA A NE PRIPADAJU MHC SISTEMU NAZIVAJU SE **MINORNI ANTIGENI TKIVNE PODUDARNOSTI**
- REAKCIJA KOJU IZAZIVAJU MINORNI ANTIGENI TKIVNE PODUDARNOSTI NIJE JAKA A ZNAČAJNA JE PRI TRANSFUZIJAMA KRVI I TRANSPLANTACIJAMA KOSTNE SRŽI

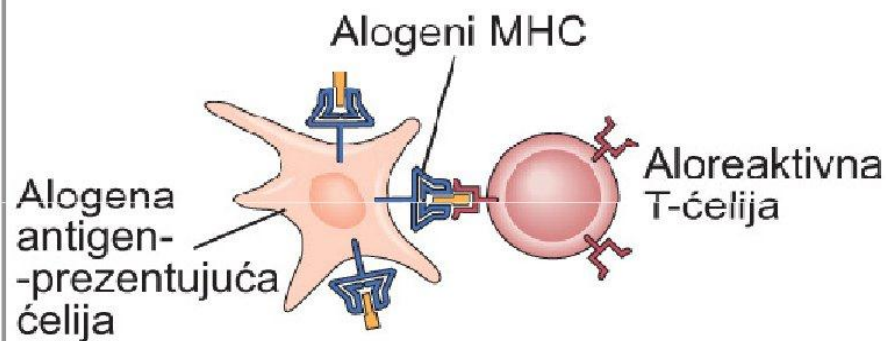
INDUKCIJA IMUNOG ODGOVORA PROTIV PRESAĐENIH TKIVA

- T ĆELIJE MOGU DA PREPOZNAJU
ALOGENE MHC MOLEKULE
PRIKAZANE NA PROFESIONALNIM APĆ
SAMOG KALEMA što se zove **DIREKTNA
PREZENTACIJA ALOANTIGENA**
moguća je samo kad kalem sadrži
sopstvene APĆ kao što su dendritske
ćelije

INDUKCIJA IMUNOG ODGOVORA PROTIV PRESAĐENIH TKIVA

- ALOANTIGENI KALEMA MOGU BITI OBRAĐENI I **PRIKAZANI OD STRANE PROFESIONALNIH APĆ DOMAĆINA** KOJE INGESTIRAJU ČELIJE KALEMA, PRERADE IH I PRIKAŽU što se zove **INDIREKTNA PREZENTACIJA**
- PROFESIONALNE APĆ TAKOĐE PRUŽAJU KOSTIMULACIJU I MOGU STIMULISATI POMOĆNIČKE T ČELIJE I ALOREAKTIVNE CTL

A **Direktno aloprepoznavanje**

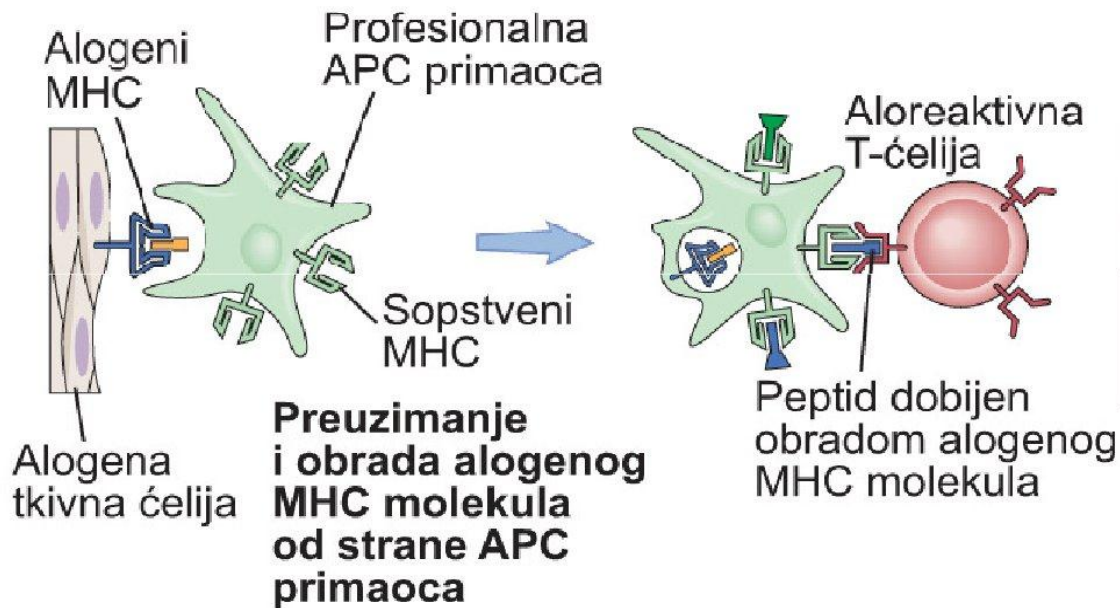


**T-ćelija
prepoznaje
neobrađeni
alogeni MHC
molekul
na APC kalema**

**SMATRA SE DA JE DIREKTNI PUT BITAN ZA AKUTNO
ODBACIVANJE POSREDOVANO CTL**

SMATRA SE DA JE INDIREKTNI PUT BITAN U HRONIČNOM ODBACIVANJU

B Indirektno alopepoznavanje



T-ćelija prepoznaje obrađen peptid alogenog MHC molekula vezan za sopstveni MHC molekul na APC domaćina

INDUKCIJA IMUNOG ODGOVORA PROTIV PRESAĐENIH TKIVA

- UKOLIKO SE CTL AKTIVIRAJU
INDIREKTNIM PUTEM ONI BI TREBALO
DA SU SPECIFIČNI ZA ALOANTIGENE.
- NEJASNO JE KAKO TAKVI CTL MOGU
DA PREPOZNAJU ALOANTIGENE
MOLEKULE MHC KALEMA KADA NA
NJIMA NEMA SOPSTVENOG MHC.

INDUKCIJA IMUNOG ODGOVORA PROTIV PRESAĐENIH TKIVA

MOGUĆE JE DA PRI INDIREKTNOJ PREZENTACIJI **CD4 T ĆELIJE** ČINE GLAVNU POPULACIJU ĆELIJA KOJE REAGUJU. OVE T ĆELIJE MOGU DA **UĐU U KALEM ZAJEDNO SA APC** DOMAĆINA **PREPOZNAJU ANTIGENE KALEMA** ISKAZANE NA NJIMA I **LUČE CITOKINE KOJI OŠTEĆUJU KALEM REAKCIJOM KASNOG TIP A PREOSETLJIVOSTI.**

IMUNOLOŠKI MEHANIZAM TR

- CITOTOKSIČNI T LIMFOCITI (CTL) PRIMARNO REAGUJU NA STRANE ANTIGENE KLASE I MHC KOMPLEKSA
- RAZLIKE U ANTIGENIMA MHC KLASE II PODSTIČU STVARANJE POMAGAČKIH T LIMFOCITA

IMUNOLOŠKI MEHANIZAM TR

- KADA POSTOJE RAZLIKE U ANTIGENIMA KLASE I i II MHC MOLEKULA UMNOŽENI I SENZIBILISANI POMAGAČKI T LIMFOCITI POMAŽU NASTANAK I UMNOŽAVANJE CTL I POMAŽU CITOTOKSIČNI EFEKAT CD8 LIMFOCITA PREKO IZLUČENIH CITOKINA POSEBNO IL 2

IMUNOLOŠKI MEHANIZAM TR

- OVI CITOTOKSIČNI LIMFOCITI MOGU EFIKASNO I BRZO DA UBIJU CILJNE ĆELIJE KOJE NOSE ANTIGENE KLASE I MHC NA SVOJOJ POVRŠINI
- EFEKTORSKI CD8 LIMFOCITI SU VRLO EFIKASNI AKO DOBRO FUNKCIONIŠU I CD4 LIMFOCITI TE SE ZATO PRIMALAC I DAVALAC NE SMEJU RAZLIKOVATI U OBE KLASE HLA MOLEKULA jer će TR biti vrlo uspešna

IMUNOLOŠKI MEHANIZAM TR

- LIMFOCITI U KALEMU SNAŽNO AKTIVIRAJU POMAGAČKE LIMFOCITE PRIMAOKA MHC ANTIGENIMA KLASSE II NA POVRŠINI
- ANTIGENE KLASSE II MHC POSEDUJU LIMFOCITI B I MAKROFAGI
- ZATO JE ZNAČAJNO ODSTRANJIVANJE LIMFATIČNIH ČELIJA IZ TKIVA KOJE SE PRESAĐUJE

IMUNOLOŠKI MEHANIZAM TR

- **HUMORALNI FAKTORI** MOGU IMATI ULOGU U ODBACIVANJU NEKIH KALEMA
- ANTITELA SPECIFIČNA ZA ANTIGENE KALEMA
- MOŽE SE ISPOLJITI I **MEHANIZAM ANTITELO ZAVISNE ĆELIJSKE CITOTOKSIČNOSTI**

ODBACIVANJE TRANSPLANTATA

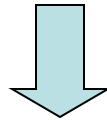
- BRZINA I MEHANIZAM ODBACIVANJA ZAVISE OD
- **1.STEPENA ANTIGENSKE PODUDUARNOSTI PRIMAOKA I DAVAOCA TRANSPLANTATA.**
Geni za MHC ANTIGENE su na 6 hromozomu i nasleđuju se od oba roditelja i ispoljavaju se podjednako. Zato su genetski najbliži braća i sestre, zatim roditelji i deca
- **2.MOGUĆE PRESENZIBILIZACIJE PRIMAOKA**
- **3.PRIMENE MERA IMUNOSUPRESIJE**

ODBACIVANJE TRANSPLANTATA

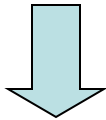
- **1.HIPERAKUTNO ODBACIVANJE**
NEKOLIKO MINUTA ILI SATI POSLE
OPERACIJE
- Posredovano je cirkulišućim antitelima specifičnim za antigene endotelnih ćelija kalema koja su prisutna u primaocu i pre presađivanja kao posledica prethodnih transfuzija

ODBACIVANJE TRANSPLANTATA

- 1. HIPERAKUTNO ODBACIVANJE DOLAZI DO TALOŽENJA IMUNIH KOMPLEKSA U KRVNIM SUDOVI KALEMA. AKTIVIŠE SE C I SISTEM KOAGULACIJE



- OŠTEĆENJE ENDOTELA I TROMBOZA KRVNIH SUDOVA KALEMA



- NEKROZA KALEMA

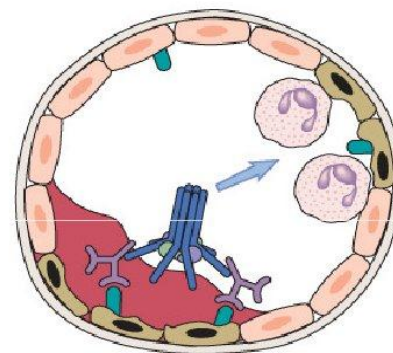
A Hiperakutno odbacivanje

Endotelna
ćelija

Krvni sud

Aloantigen
(npr. antigen
krvne grupe)

Cirkulišuće
antitelo specifično
za aloantigen



**Aktivacija
komplementa,
oštećenje
endotela,
zapaljenje
i tromboza**

ODBACIVANJE TRANSPLANTATA

- **2.AKUTNO ODBACIVANJE**

NASTAJE TOKOM PRVIH 10 DANA POSLE TRANSPLANTACIJE I POSREDOVANO JE ISKLJUČIVO T LIMFOCITIMA KOJI REAGUJU PROTIV ALOANTIGENA U KALEMU

- **2.a.AKUTNO ODBACIVANJE ALI SPORIJEK TOKA**

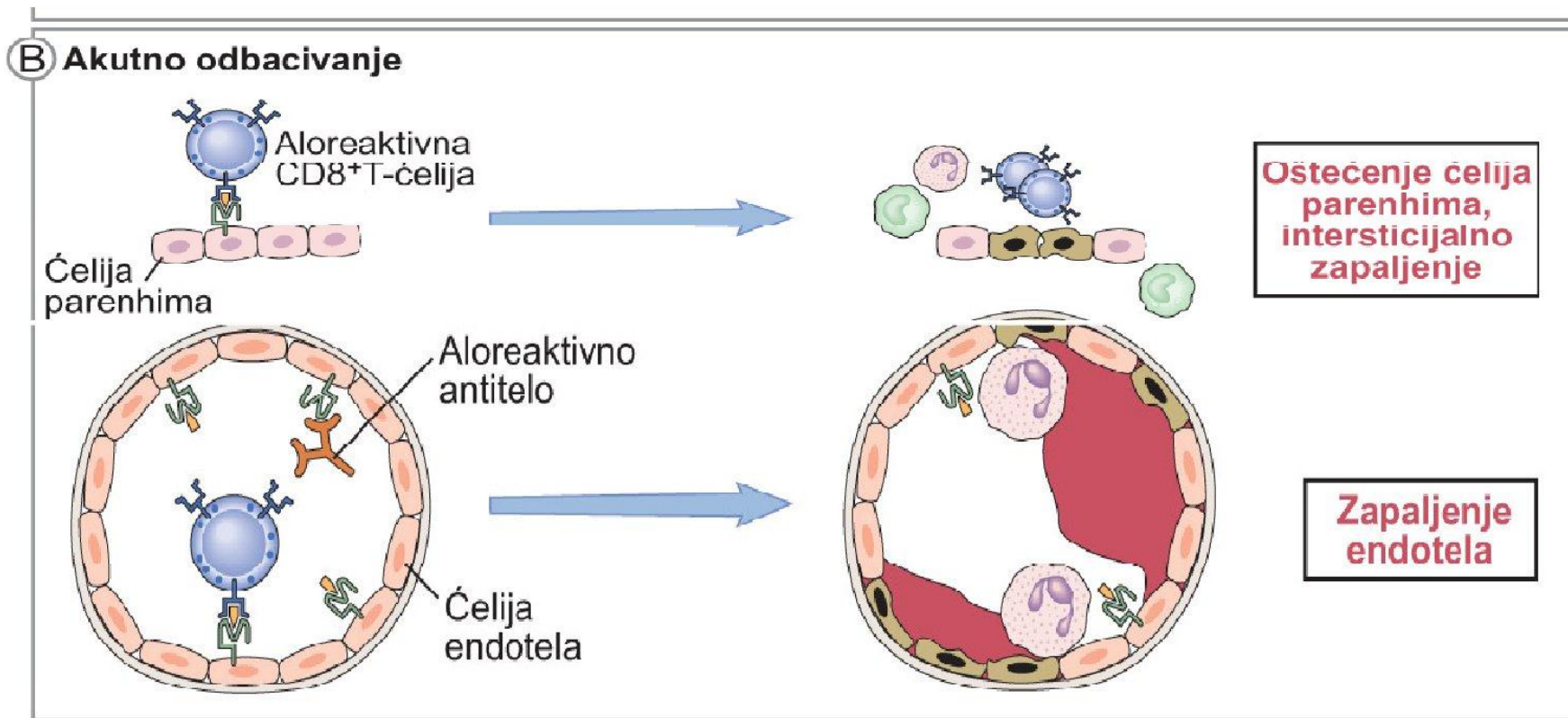
NASTAJE 10 I VIŠE DANA POSLE TRANSPLANTACIJE. OSNOVNI MEHANIZAM JE DELOVANJE CITOTOKSIČNIH LIMFOCITA I ANTITELO ZAVISNA ĆELIJSKA CITOTOKSIČNOST

ODBACIVANJE TRANSPLANTATA

- 3.AKUTNO ODBACIVANJE ALI
SPORIJEK TOKA

U ZIDOVE KRVNIH SUDOVA KALEMA
TALOŽE SE IMUNI KOMPLEKSI I
KOMPLEMENT
DOLAZI DO NAKUPLJANJA
TROMBOCITA , ZAPALJENJA KRVNOG
SUDA I ODBACIVANJA
TRANSPLANTATA

AKUTNO ODBACIVANJE POSREDOVANO JE T ĆELIJAMA KOJE REAGUJU PROTIV ALOANTIGENA U KALEMU



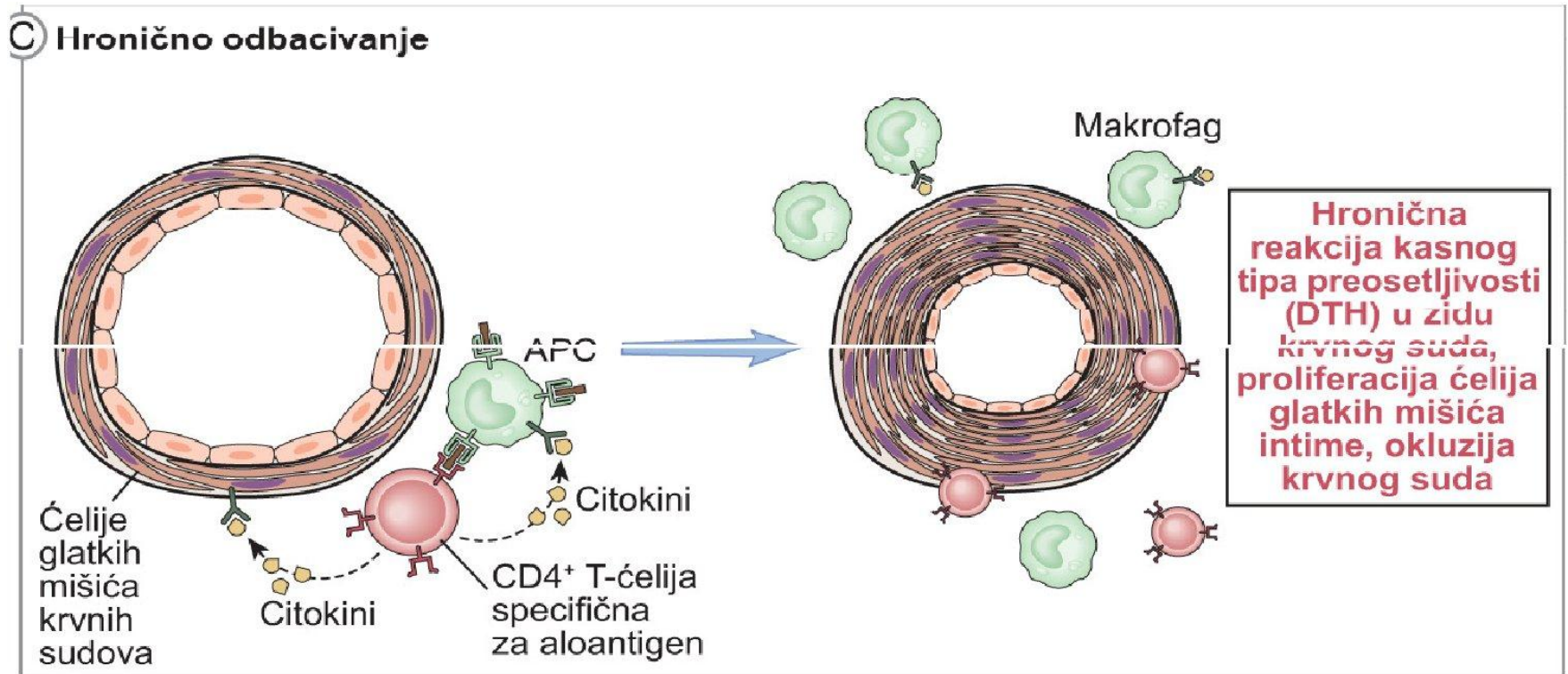
T ĆELIJE MOGU DIREKTNO DA UNIŠTAVAJU ĆELIJE KALEMA ILI T ĆELIJE REAGUJU PROTIV ĆELIJA KRVNIH SUDOVA DOVODEĆI DO ZAPALJENJA ENDOTELE

ODBACIVANJE TRANSPLANTATA

- **3. KASNO ODBACIVANJE (HRONIČNO ODBACIVANJE)**

NAKON NEKOLIKO MESECI ILI GODINA POSLE TRANSPLANTACIJE I VODI GUBITKU FUNKCIJE KALEMA. Dolazi do bujanja endotela i glatkih mišića u zidu krvnih sudova verovatno pod uticajem citokina i faktora rasta iz trombocita i ćelija endotela.

HRONIČNO ODBACIVANJE SA ARTERIOSKLEROZOM KALEMA



MOŽE SE MANIFESTOVATI FIBROZOM PRESADENOG TKIVA ILI POSTEPENIM SUŽAVANJEM KRVNIH SUDOVA

T ĆELIJE REAGUJU PROTIV ALOANTIGENA I LUČE CITOKINE KOJI STIMULIŠU PROLIFERACIJU FIBROBLASTA I GLATKIH MIŠIĆA KALEMA

TRANSPLANTACIJA NELIMFATIČNIH TKIVA

- BUBREGA
- SRCE / SRCE I PLUĆA
- JETRA
- PANKREAS
- KOST
- KOŽA
- ROŽNJAČA

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

- TESTOVI PRE TRANSPLANTACIJE
- 1. ODREĐIVANJE KRVNE GRUPE
- 2. ODREĐIVANJE MHC ANTIGENA tj
STEPENA PODUDARNOSTI MHC
ANTIGENA SA POTENCIJALNIM
DAVAOCIMA
- 3. PRETHODNE SENZIBILIZACIJE NA
MHC ANTIGENE

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

- TESTOVI PRE TRANSPLANTACIJE
- 1. ODREĐIVANJE KRVNE GRUPE
ANTIGENE ABO SISTEMA JE VAŽNO
ODREDITI JER SU OVI ANTIGENI
PRISUTNI NA ERITROCITIMA I NA
ENDOTELU KRVNIH SUDOVA
TRANSPLANTATA.
ZATO SE TRANSPLANTACIJA VRŠI
IZMEĐU ABO PODUDARNIH OSOBA

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

- **TESTOVI PRE TRANSPLANTACIJE**

- **1. ODREĐIVANJE KRVNE GRUPE**

UKOLIKO SE RADI O NEPODUDARNOM DAVAOCU PRISUTNA ANTITELA NA ANTIGENE ABO SISTEMA KRVNIH GRUPA ĆE OŠTETITI ENDOTEL KRVNIH SUDOVA TRANSPLANTATA. DOVESTI DO INTRAVASKULARNE KOAGULACIJE KRVI I DO BRZOG ODBACIVANJA KALEMA

- ZATO SE TRANSPLANTACIJA VRŠI IZMEĐU ABO PODUDARNIH OSOBA

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

- TESTOVI PRE TRANSPLANTACIJE
2. ODREĐIVANJE MHC ANTIGENA
PRIMALAC I SVI MOGUĆI DAVAOCI SE
ISPITUJU TIPIZACIJOM ANTIGENA HLA-
A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-
DP
NAJBOLJI PAR DAVALAC- PRIMALAC
SU BRAĆA I SESTRE SA OBA JEDNAKA
HROMOZOMA (HAPLOTIPA). Ako nije
moguće onda bar jedan jednak haplotip

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

- TESTOVI PRE TRANSPLANTACIJE 2. ODREĐIVANJE MHC ANTIGENA
- ZA KONAČNU ODLUKU IZMEĐU VIŠE MOGUĆIH DAVALACA RADI SE **KULTURA MEŠANIH LIMFOCITA** ZA ISPITIVANJE CELULARNE IMUNOLOŠKE REAKCIJE IN VITRO. MEŠAJU SE OZRAČENI LIMFOCITI DAVAOCA I NEOZRAČENI LIMFOCITI PRIMAOCIA. OZRAČENI LIMFOCITI SLUŽE SAMO DA SVOJIM NEPODUDARNIM ANTIGENIMA MHC NADRAŽE LIMFOCITE PRIMAOCIA. NAKON NEKOLIKO DANA U OVOJ KULTURI SE ODREĐUJE STEPEN PROLIFERACIJE LIMFOCITA PRIMAOCIA
- AKO JE REAKCIJA JAKA (ČAK I UZ JEDAN ISTI HAPLOTIP) REZULTATI PRESAĐIVANJA ĆE BITI LOŠI

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

- **3. TESTOVI PRETHODNE SENZIBILIZACIJE NA MHC ANTIGENE**
- **UNAKRSNI TEST SPARIVANJA** ZA DOKAZIVANJE SVIH VEĆ STVORENIH ANTITELA U SERUMU PRIMAoca PROTIV HLA ANTIGENA DAVAOca KORISTI SE SVEŽ SERUM PRIMAoca I DAVAOČEVI LIMFOCITI. AKO U SERUMU PRIMAoca DOLAZI DO UBIJANJA ĆELIJA DAVAOca TO ZNAČI DA U SERUMU PRIMAoca IMA ANTITELA PROTIV ANTIGENA DAVAOca I TEST JE POZITIVAN A TRANSPLANTACIJA OD TOG DAVAOca KONTRAINDIKOVANA

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

- ZA DONOŠENJE ODLUKE O TRANSPLANTACIJI BITNI SU
- UTVRĐENA ABO PODUDARNOST
- NEGATIVNE REAKCIJE UNAKRSNOG SPARIVANJA
- NAJVEĆA MOGUĆA PODUDARNOST HLA

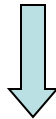
IMUNOLOŠKI MEHANIZA, AKUTNOG ODBACIVANJA TRANSPLANTATA

- ČELIJE TRANSPLANTATA BIVAJU
RAZORENE
 - 1.CTL
 - 2.MAKROFAGIMA
 - 3.ANTITELIMA KOJA IZLUČUJU B
LIMFOCITI uz učešće komplementa
 - 4.ANTITELO ZAVISNE ČELIJSKE
CITOTOKSIČNOSTI

AKUTNO ODBACIVANJA TRANSPLANTATA/ULOGA T LIMFOCITA

- APĆ

- IL-1



- AKTIVACIJA CD4 T LIMFOCITA (POMAGAČKI)

- ↓ IL-2

- PROLIFERACIJA ANTIGENOM STIMULISANIH
CITOTOKSIČNIH T LIMF

- IFN - γ

AKUTNO ODBACIVANJA TRANSPLANTATA/ULOGA T LIMFOCITA

- IFN γ
- POVEĆAVA IZRAŽENOST ANTIGENA HISTOKOMPATIBILNOSTI NA ČELIJAMA TRANSPLANTATA
- AKTIVIŠE MONOCITE KOJI RAZARAJU ČELIJE TRANSPLANTATA

IMUNOSUPRESIJA

- KOMBINACIJA KORTIKOSTEROIDA I CITOSTATIKA (CIKLOSPORIN A)
- DAVANJE ANTILIMFOCITARNOG GLOBULINA
- DAVANJE MONOKLONALNIH ANTITELA PROTIV T LIMFOCITARNIH SUBPOPULACIJA
- LIMFOPLAZMOFEREZA ODSTRANJIVANJE LIMFOCITA I IMUNOGLOBULINA

IMUNOSUPRESIJA

- KOMBINACIJA KORTIKOSTEROIDA I CITOSTATIKA
KORTIKOSTEROIDI SMANJUJU SPOSOBNOST APC DA LUČE IL-1 I ISPOLJAVANJE ANTIGENA KLASE II NA POVRŠINI APC
INHIBIŠU AKTIVISANJE T LIMFOCITA I IZLUČIVANJE IL-2 T LIMFOCITIMA
IZAZIVAJU LIMFOCITOPENIJU POGAĐAJUĆI POSEBNO CD4 LIMFOCITE

IMUNOSUPRESIJA

LEKOVI KOJI SE UOBIČAJENO KORISTE	MEHANIZAM DEJSTVA
CIKLOSPORIN i FK506 Najkorisniji imunosupresivni lek	BLOKIRA PRODUKCIJU CITOKINA U T LIM
MIKOFENOLAT MOFETIL	Blokira proliferaciju limfocita
RAPAMICIN	Blokira proliferaciju limfocita

IMUNOSUPRESIJA

ANTI CD3 MONOKLONSKO ANTITELO	VEZUJE SE ZA CD3 I TAKO POMAŽE FAGOCITIZACIJU T ĆELIJA ILI LIZU POSREDOVANU KOMPLEMENTOM
ANTI -IL-2 RECEPTOR ANTITELO	BLOKIRA VEZIVANJE IL-2
CTLA4-Ig EKSPERIMENTALNO	BLOKIRA AKTIVACIJU T ĆEL. BLOKIRANJEM VEZIVANJA KOSTIMULATORA B7 I CD28
ANTI CD40 LIGAND EKSPERIMENTALNO	INHIBIRA AKTIVACIJU MAKROFAGA

IMUNOSUPRESIJA

- PROBLEM IMUNOSUPRESIJE LEKOVIMA NE INHIBIRAJU SAMO ODGOVOR NA KALEM – IMUNOSUPRESIJA JE NESPECIFIČNA
- PACIJENTI TRETIRANI OVIM LEKOVIMA SU PODLOŽNI RAZLIČITIM ,NAROČITO INTRACELULARNIM INFEKCIJAMA IMAJU POVEĆANU INCIDENCU MALIGNIH TUMORA

IMUNOSUPRESIJA

- DAVANJE ANTILIMFOCITARNOG GLOBULINA
LIZIRA T LIMFOCITE UZ PRISUSTVO KOMPLEMENTA
KOD DAVANJA POSTOJI OPASNOST OD NASTANKA SERUMSKE BOLESTI, ANAFILAKSIJE

TRANSPLANTACIJA LIMFATIČNIH TKIVA

- PORED REAKCIJE PRIMAOCA NA NESRODNE ANTIGENE TRANSPLANTATA POSTOJI I OPASNOST OD REAKCIJE IMUNOKOMPETENTNIH ČELIJA TRANSPLANTATA PROTIV NESRODNIH ANTIGENA PRIMAOCA (REAKCIJA “TRANSPLANTAT PROTIV PRIMAOCA”)

TRANSPLANTACIJA LIMFATIČNIH TKIVA

- REAKCIJA “TRANSPLANTAT PROTIV PRIMAOKA” graft versus host reaction (GVH)
PREDUSLOV ZA RAZVOJ REAKCIJE TRANSPLANTAT PROTIV PRIMAOKA JE PRISUSTVO IMUNOKOMPETENTNIH ČELIJA U KALEMU I IZRAZITO IMUNOLOŠKI SUPRIMIRAN PRIMALAC.

TRANSPLANTACIJA LIMFATIČNIH TKIVA

- LIMFATIČNA TKIVA (KOSTNA SRŽ ILI REĐE TIMUS) TRANSPLANTIRAJU SE PRIMAOCIMA KOJI SU PRIRODNO IMUNOLOŠKI OŠTEĆENI KOJI SU NAMERNO IMUNOLOŠKI OŠTEĆENI npr. zbog lečenja leukoza POSLEDICA ZADESNOG ZRAČENJA U NUKLEARNIM CENTRALAMA
- IMUNOLOŠKI OŠTEĆENI NE MOGU ODBACITI TRANSPLANTAT I TAKO SPREČITI GVH

TRANSPLANTACIJA LIMFATIČNIH TKIVA

- IDEALAN ISHOD PRESAĐIVANJA LIMFATIČNIH TKIVA DA TRANSPLANTAT NE BUDE ODBAČEN ,DA PREUZME FUNKCIJU U PRIMAOCU A DA SE NA NESRODNE ANTIGENE PRIMAOCA RAZVIJE TOLERANCIJA IMUNOLOŠKIH ČELIJA DAVAOCA PRISUTNIH U TRANSPLANTATU TAKO DA NE DOĐE DO GVH BOLESTI

TRANSPLANTACIJA LIMFATIČNIH TKIVA

- TOLERANCIA NA ČELIJE PRIMAoca MOŽE NASTATI SAMO AKO SU U TRANSPLANTATU PRISUTNI NEZRELI LIMFOCITI (ZRELI LIMFOCITI NE MOGU POSTATI TOLERANTNI)
- ZATO SE POKUŠAVA ODSTRANJIVANJE IZ TRANSPLANTATA KOSTNE SRŽI ZRELIH T LIMFOCITA (NPR.MONOKLONALNIM ANTITELIMA SPECIFIČNIM ZA ANTIGENE OVIH LIMFOCITA)

TRANSPLANTACIJA LIMFATIČNIH TKIVA

- **1.AKUTNA GVH** RAZVIJA SE U OKVIRU 70 DANA OD TRANSPLANTACIJE Ispoljava se kožnom ospom , hepatitisom i žuticom.
- **2.HRONIČNI OBLIK GVH** NASTAJE 70-400 DANA POSLE PRESADIVANJA. Javlja se teška imunodeficijencija i posebno su pogođeni organi u kojima ima ,mnogo antigena HLA kompleksa koža, jetra i creva. Liči na autoimune bolesti sa promenama na krvnim sudovima

TERAPIJA GVH

- **IMUNOSUPRESIVNO LEČENJE** DAJE SE PRVIH 3-12 MESECI POSLE TRANSPLANTACIJE METOTREKSATOM, CIKLOFOSFAMIDOM, CIKLOSPORINOM
- KORTIKOSTEROIDI
- ANTIHUMANI TIMOCITNI GLOBULIN I MONOKLONALNA ANTITELA PROTIV T LIMFOCITA

TERAPIJA GVH

ODSTRANJIVANJE DAVAOČEVIH ZRELIH T LIMFOCITA IZ TRANSPLANTATA KOSTNE SRŽI PRE PRESADIVANJA U PRIMAOCA UBLAŽAVA GVH REAKCIJU. MEĐUTIM TI BOLESNICI SU IMALI POVEĆAN RIZIK OD ODBACIVANJA TAKVOG TRANSPLANTATA I NASTANKA INFEKCIJA PRE SVEGA GLJIVIČNIH I VIRUSNIH

U NJIH JE ČESTA POSTTRANSPLANTACIJSKA LIMFOPROLIFERATIVNA BOLEST POVEZANA SA EBV

GVH BOLEST

- TOK GVH BOLESTI ODREĐUJU
PROPRATNE INFEKCIJE
- NAJČEŠĆI UZROK SMRTI JE
INTERSTICIJELNA PNEUMONIJA

TRANSPLANTACIJA MATIČNE ĆELIJE HEMATOPOEZE (MČH)

- PRIMENJUJE SE KOD
- Teške kombinovane imunodeficijencija
- Kao terapijska metoda kod raznih leukoza , limfoma i nekih tumora
- Kod lečenja zadesno ozračenih u nuklearnim centrima

TRANSPLANTACIJA MATIČNE ČELIJE HEMATOPOEZE

- KOSTNA SRŽ SE UZIMA OD BRAĆE I SESTARA PRIMAOCA PO MOGUĆSTVU AKO SU MU IDENTIČNI U OBA HAPLOTIPA (ISTOVETNA OBA ŠESTA HROMOZOMA). VEROVATNOĆA ISTIH HAPLOTIPOVA U OBA DETETA ISTIH RODITELJA JE 1:4
- PONEKAD SE RADI I PRI MANJEM STEPENU PODUDARNOSTI ALI UVEK OD BRAĆE I SESTARA REĐE OD RODITELJA PRIMAOCA

TRANSPLANTACIJA MATIČNE ĆELIJE HEMATOPOEZE

- GVH BOLEST U OBOLELIH OD MALIGNIH BOLESTI SE POKUŠAVA ZAobići PRESADIVANJEM MATIČNE ĆELIJE SAMOG BOLESNIKA (AUTOTRANSPLANTACIJA) UZETE U VREME REMISIJE OSNOVNE BOLESTI
- UZORKOVANA KOSTNA SRŽ SE ZAMRZAVA I AUTOTRANSPLANTIRA NAKON AGRESIVNE TERAPIJE OSNOVNE BOLESTI KAKO BI SE OMOGUĆIO OPORAVAK LIMFOPOEZE

TRANSPLANTACIJA MATIČNE ĆELIJE HEMATOPOEZE

- POŠTO SE U SLUČAJU ALOTRANSPLANTATA MČH NE RADI O POTPUNOJ PODUDARNOSTI DAVAOCA I PRIMAOC A POTREBNO JE PRIPREMITI BOLESNIKA ZA TRANSPLANTACIJU IMUNOSUPRESIVNIM SREDSTVIMA osim kod teške imunodeficijencije
- PRIMENJUJE SE KOMBINACIJA IMUNOSUPRESIVA UZ ODSTRANJIVANJE T LIMFOCITA IZ KOSTNE SRŽI DAVAIOC A

TRANSPLANTACIJA MATIČNE ĆELIJE HEMATOPOEZE

- KOSTNA SRŽ SE UZIMA MNOGOBROJNIM ASPIRACIJAMA (SVAKA PO 5ml) IZ ILIJAČNE KOSTI DAVAOCA U OPŠTOJ ILI EPIDURALNOJ ANESTEZIJI
- POSLE IZVRŠENE TRANSPLANTACIJE PRIMAOCI SU VRLO OSETLJIVI NA RAZNE INFEKCIJE I LAKO KRVARE TE SE OBEZBEĐUJU STERILNI USLOVI ZA BORAVAK TRANSPLANTIRANE OSOBE ,DAVANJE ANTIBIOTIKA, ANTIMIKOTIKA I ANTIVIRUSNIH LEKOVA,TRANSFUZIJE TRAOMBOCITA DA SE SPREČI SPONTANO KRVARENJE

TRANSPLANTACIJA MATIČNE ĆELIJE HEMATOPOEZE

- U POSTTRANSPLANTACIONOM PERIODU PRETE INFEKCIJE
- **1.2-4 NEDELJE POSLE TRANSPLANTACIJE MČH** NEMA CIRKULIŠUĆIH LIMFOCITA. PRETE **BAKTERIJSKE I GLJIVIČNE INFEKCIJE** KOJE LAKO PRELAZE U SEPSU ILI PNEUMONIJU
- **2. OKO 4. NEDELJE POSLE TRANSPLANTACIJE** BROJ GRANULOCITA RASTE ALI LIMFOCITI SU NEZRELI TE DO TREĆEG MESECA POSLE TRANSPLANTACIJE **DOMINIRAJU INFEKCIJE VIRUSIMA I INTRACELULARNIM GLJIVICAMA**

TRANSPLANTACIJA MATIČNE ĆELIJE HEMATOPOEZE

- U POSTTRANSPLANTACIONOM PERIODU PRETE INFEKCIJE
3. OD TREĆEG MESECA POSLE TRANSPLANTACIJE DO SAZREVANJA LIMFOCITA (PERIOD OD 18 MESECI)
ČESTE SU INFEKCIJE KOJE UZROKUJE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE DOK SE OPASNOST OD VIRUSNIH INFEKCIJA SMANJUJE.

TRANSPLANTACIJA MATIČNE ĆELIJE HEMATOPOEZE

- KADA SE IMUNOLOŠKI SISTEM U
CELINI OPORAVI PRESTAJE
OPASNOST OD INFEKCIJE. Više se ne
daje antibiotska terapija